

Síndrome metabólico y envejecimiento: déficit cognitivo y alteraciones estructurales del sistema nervioso central

B. Segura, M.A. Jurado

SÍNDROME METABÓLICO Y ENVEJECIMIENTO: DÉFICIT COGNITIVO Y ALTERACIONES ESTRUCTURALES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Resumen. Introducción. El síndrome metabólico (SdMet) es un conjunto de factores de riesgo vascular que incluye: hipertensión, resistencia a la insulina, bajos niveles de lipoproteínas de alta densidad, altos niveles de triglicéridos y obesidad. En la actualidad, la prevalencia del síndrome en las sociedades desarrolladas aumenta y se relaciona con el envejecimiento. Objetivo. Revisar la relación del SdMet con el déficit cognitivo y las alteraciones cerebrovasculares durante el envejecimiento. Desarrollo. El SdMet implica un mayor riesgo de enfermedades vasculares y, recientemente, se ha relacionado con el envejecimiento patológico, incluido el deterioro cognitivo y los daños estructurales en el sistema nervioso central. Específicamente, los estudios sobre el SdMet han descrito un perfil de mayor deterioro cognitivo general y riesgo de demencia, así como déficit neuropsicológico concreto, probablemente relacionado con la alteración de la sustancia blanca. Los efectos independientes de los factores de riesgo vascular en la cognición se han estudiado anteriormente, así como su influencia en la integridad estructural del cerebro. Conclusión. Hoy en día se precisa más investigación para conocer si el efecto del SdMet en la cognición y el cerebro es mayor que la suma de los efectos de sus componentes. En el futuro, el conocimiento sobre los daños cognitivos y estructurales debidos al síndrome podría ser útil para diseñar programas de prevención y promover el envejecimiento saludable. [REV NEUROL 2009; 49: 417-24]

Palabras clave. Cognición. Demencia. Enfermedad cerebrovascular. Envejecimiento. Factores de riesgo. Síndrome metabólico.

INTRODUCCIÓN

El síndrome metabólico (SdMet) se ha definido como un conjunto de factores de riesgo vascular que incluyen obesidad, resistencia a la insulina, bajo nivel de lipoproteínas de alta densidad—*high density lipoproteins* (HDL)—, alto nivel de triglicéridos e hipertensión arterial. Aunque los mecanismos exactos de su desarrollo no se han definido en su totalidad, su etiología incluye factores genéticos y factores ambientales modificables, como los hábitos alimentarios y una vida sedentaria.

La prevalencia del síndrome en el mundo es elevada y se incrementa progresivamente. En Estados Unidos, un 23,7% de la población mayor de 20 años lo sufre y el porcentaje aumenta en los mayores, llegando al 43,5% en la población de 60-69 años de edad [1]. En España, las cifras son inferiores [2]; en población trabajadora, la prevalencia del síndrome es de un 10,2%. Esta cifra disminuye hasta llegar al 5,8% cuando se controlan los factores de edad y sexo, e incrementa en paralelo a la edad y al índice de masa corporal. Se ha observado una mayor presencia del síndrome en hombres menores de 60 años, aunque esta diferencia entre géneros desaparece después de esta edad. Según los autores, la experiencia clínica muestra que los hombres tienen complicaciones cardiovasculares en edades más tempranas, mientras que las mujeres experimentan estas alteraciones años más tarde

o asociadas a la menopausia. En otros estudios, las prevalencias no ajustadas son superiores, alrededor del 20%, y se observa también tendencia a una mayor presencia del síndrome asociada a la edad, sólo significativa para el sexo femenino [3].

Durante los últimos años se ha prestado atención a la investigación desarrollada en relación con este síndrome, principalmente desde el ámbito de la patología cardiovascular. Recientemente, aparecen trabajos que vinculan el SdMet con el riesgo de sufrir patología cerebrovascular y alteraciones cognitivas, sobre todo durante el envejecimiento.

El presente trabajo de revisión tiene como principal objetivo ofrecer una visión global de la implicación del SdMet en el deterioro cognitivo asociado al envejecimiento y al daño cerebrovascular, su relación con las alteraciones psiquiátricas, así como describir brevemente la influencia en la cognición de cada uno de los factores de riesgo vascular que lo componen. Para ello se realizó una búsqueda en la base de datos médicos Medline, combinando las siguientes palabras clave: *metabolic syndrome, cognition, cognitive decline, dementia, neuroimaging, psychiatric disease, diabetes, obesity, hypertriglyceridemia and dyslipidemia*. La búsqueda se focalizó en artículos publicados entre los años 2000 y 2008.

DEFINICIÓN DE SÍNDROME METABÓLICO

A principios del siglo xx, Kylin describió un síndrome que conllevaba hipertensión, hiperglucemia e hiperuricemia. Posteriormente, Vague, en 1940, expuso que la distribución de la grasa abdominal podía influir en el desarrollo de diabetes y otras patologías relacionadas. Avogadro y Crepaldi [4], en 1965, se refirieron a un síndrome que implicaba hipertensión, hiperglucemia y obesidad. La definición del síndrome avanzó con la intervención el año 1988 de Reaven, quien acuñó el término 'síndrome X'. Posteriormente, este síndrome ha recibido otros nombres: síndrome de resistencia a la insulina [5], cintura hipertriglicéridica

Aceptado tras revisión externa: 17.06.09.

Departamento de Psiquiatría y Psicobiología Clínica. Facultad de Psicología. Universitat de Barcelona. Barcelona, España.

Correspondencia: Dra. María Ángeles Jurado Luque. Departamento de Psiquiatría y Psicobiología Clínica. Facultad de Psicología. Universitat de Barcelona. Pg. Vall d'Hebron, 171. E-08035 Barcelona. Fax: +34 934 021 584. E-mail: majurado@ub.edu

Trabajo realizado gracias a la beca 2005 SGR00855 de la Generalitat de Catalunya y a la beca Ajuts per a la Formació i la Recerca i la Docència, concedida a B.S.F. por la Universitat de Barcelona.

© 2009, REVISTA DE NEUROLOGÍA

Tabla I. Alteraciones cognitivas en el síndrome metabólico.

Estudio	Muestra (n)	Criterios	Evaluación cognitiva	Resultado
Kalmijn et al [10]	3.734	No especificados	CASI, IQCODE, DSM-IV	Mayor riesgo de demencia
Yaffe et al [11]	2.632	NCEP-ATP-III	3MS	Peor rendimiento en el seguimiento
Roriz-Cruz et al [16,17]	422/420	NCEP-ATP-III, WHO (modificados)	MMSE	Mayor riesgo de alteración cognitiva
Ho et al [12]	1.352	IDF	MMSE	Mayor riesgo de deterioro cognitivo
Yaffe et al [13]	1.624	NCEP-ATP-III	3MS, DelRec	Peor rendimiento en el seguimiento
Komulainen et al [14]	101	NCEP-ATP-III	MMSE, <i>Word Recall Test</i> , Stroop, <i>Letter-Digit Substitution</i>	Mayor riesgo de mala ejecución en memoria
Dik et al [15]	1.183	NCEP-ATP-III	MMSE, Verbal Learning Test, <i>Raven's Matrices</i> , <i>Codifying Task</i>	Peor rendimiento cognitivo
Vanhanen et al [19]	959	NCEP-ATP-III	MMSE, TAC, NINCDS/ADRDA, DSM-III-R, exploración neuropsicológica	Asociación entre Alzheimer y SdMet
Razay et al [18]	125	NCEP-ATP-III	NINCDS/ADRDA, DSM-IV	Asociación entre Alzheimer y SdMet
Van den Berg et al [21]	599	NCEP-ATP-III (modificados)	MMSE, Stroop, <i>Digit Coding Test</i> , <i>12 Word Learning Test</i>	Deceleración del declive cognitivo en pacientes con SdMet mayores de 85 años
Vilalta-Franch et al [20]	751	NCEP-ATP-III	Exploración médica, exploración neuropsicológica, TAC, MMSE, NINCDS/ADRDA, GDS, BDRS	Asociación entre Alzheimer y SdMet

3MS: *Modified Minimental State Examination*; BDRS: *Blessed Dementia Rating Scale*; CASI: *Cognitive Abilities Screening Instrument*; DelRec: *Delayed Word List Recall*; DSM-III-R: *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, tercera edición, revisada*. DSM-IV: *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, cuarta edición*; GDS: *Global Scale Deterioration*; IDF: *International Diabetes Foundation*; IQCODE: *Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly*; MMSE: *Minimental State Examination*; NCEP-ATP-III: *National Cholesterol Education Program (NCEP)-Adult Treatment Panel III (ATP-III)*; NINCDS/ADRDA: *National Institute of Neurological Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer Disease and Related Disorders Association*; SdMet: síndrome metabólico; TAC: tomografía axial computarizada; WHO: Organización Mundial de la Salud.

démica (*hypertriglyceridemic waist*) [6], *the deadly quartet* [7] o SdMet, en función de la especialidad médica que lo estudia.

El SdMet es el nombre que recibe mayoritariamente en la actualidad, y sus criterios diagnósticos han sido definidos por distintas organizaciones. Los criterios propuestos no difieren en exceso y muestran distintas posiciones adoptadas en relación con la causa predominante del SdMet [8].

Los criterios propuestos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1998 destacaron como característica fundamental para el diagnóstico la presencia de resistencia a la insulina. Del mismo modo, un año más tarde, el European Group for Study of Insulin Resistance propuso el término 'síndrome de la resistencia a la insulina' y dio más importancia a este síntoma. En el año 2001, el *National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III* (ATP-III), generó unos criterios menos estrictos y más prácticos para la prevención y la práctica clínica. Los criterios del ATP-III no exigían la presencia de un factor de riesgo concreto. El diagnóstico era positivo en el caso de presentar tres de los cinco factores de riesgo siguientes: obesidad, hipertrigliceridemia, reducción de los niveles de colesterol HDL, hipertensión y niveles elevados de glucosa (resistencia a la insulina o diabetes tipo II). Posteriormente al establecimiento de estos criterios, en el año 2003, la American Association of Clinical Endocrinologists propuso un híbrido entre los criterios del ATP-III y los de la OMS, que exige la resistencia a la insulina para el diagnóstico del síndrome. Finalmente, en el año 2005, la International Diabetes Foundation destacó la obesidad como requisito fundamental para el diagnóstico. De este modo, para

efectuar el diagnóstico, además de la obesidad, se precisa la presencia de dos de los otros factores [9].

SÍNDROME METABÓLICO Y ALTERACIÓN COGNITIVA

Pocos estudios han puesto a prueba la hipótesis de la posible repercusión del SdMet en el cerebro y la cognición (Tabla I). En el año 2000 aparece un estudio longitudinal, prospectivo del 1965 al 1991, en el que se correlacionaba la presencia de factores de riesgo vascular del síndrome en la línea base (cuando los sujetos tenían $55,8 \pm 4,7$ años) con la presencia de demencia 25 años después (el promedio de edad era de $77,8 \pm 4,6$ años). El diagnóstico de demencia durante la vejez, en especial el diagnóstico de demencia vascular, correlacionaba positivamente con la presencia de factores de riesgo vascular del SdMet [10]. En estudios posteriores se ha descrito que los sujetos viejos con diagnóstico de SdMet tienen una mayor alteración cognitiva medida con el *Modified Minimental State Examination* (3MS) que los sujetos que no presentan el diagnóstico [11]. La asociación entre la disminución de las puntuaciones del MMSE y el SdMet se observa aun controlando el efecto de otros factores de riesgo vascular [12]. Además de la alteración cognitiva general, en un estudio longitudinal con un seguimiento de tres años, los pacientes con SdMet también muestran alteraciones de reconocimiento en tareas de memoria [13].

En un estudio de seguimiento durante 12 años a una muestra de mujeres que tenían entre 60 y 70 años, se encontró que aque-

llas mujeres que cumplían criterios de SdMet en la línea base tenían un riesgo 4,7 veces mayor de manifestar un peor rendimiento de memoria, evaluada con pruebas específicas de recuerdo de palabras, en el momento del seguimiento. Este riesgo se daba incluso ajustando el modelo según las variables edad, educación y depresión. Contrariamente a los resultados descritos hasta el momento, en este trabajo no se encontró asociación del síndrome con el rendimiento general evaluado con el MMSE, así como tampoco se encontró relación del síndrome con la ejecución en pruebas específicas de velocidad de procesamiento [14]. En otro trabajo con una muestra de 1.183 ancianos, sí que se estableció la relación del síndrome con la velocidad de procesamiento de la información, así como con otras funciones, como el recuerdo inmediato, la inteligencia fluida y el nivel cognitivo general (MMSE) [15]. El SdMet se ha asociado también con las alteraciones de tipo frontosubcortical durante el envejecimiento [16], así como con mayor dependencia en las actividades de la vida diaria, depresión, alteración cognitiva (evaluada con el MMSE) y peor percepción de la calidad de vida en sujetos mayores de 60 años [17].

En los últimos años, aparecen publicados los primeros trabajos que estudian directamente la relación del SdMet con la enfermedad de Alzheimer (EA) [18]. Comparando una muestra de pacientes de EA con controles sanos, se establece que el SdMet triplica el riesgo de sufrir la enfermedad. Por otro lado, en un estudio longitudinal [19] donde se valoraba la presencia de factores de riesgo vascular tres años y medio antes de la realización de una evaluación de demencia, se observó que la EA era más frecuente en sujetos con SdMet y que la prevalencia era mayor en las mujeres. Recientemente, se ha estudiado una muestra de pacientes de EA, y se ha descrito que en el grupo de pacientes con EA y SdMet los sujetos eran más jóvenes y presentaban menor deterioro cognitivo (MMSE) y funcional [20].

La asociación entre el SdMet y el deterioro cognitivo se ha descrito sobre todo en población menor de 75 años; en muestras de edad superior, van den Berg et al [21] describen que en ancianos mayores de 85 años, la presencia de SdMet se asocia a una desaceleración de la alteración cognitiva. El estudio realizó evaluaciones neuropsicológicas anualmente durante cinco años (de los 85 a los 90 años de los sujetos de la muestra). Estos resultados los interpretan los autores como un posible efecto de supervivencia debido al tipo de muestra estudiado, o bien como un efecto protector de los factores de riesgo vascular en edades avanzadas.

SÍNDROME METABÓLICO Y ALTERACIONES ESTRUCTURALES

Durante los últimos años han crecido las evidencias del aumento del riesgo de enfermedad cerebrovascular asociada al SdMet (Tabla II) [22].

La presencia del SdMet se ha relacionado con mayor riesgo de accidentes vasculares cerebrales en personas de mediana edad, independientemente de la influencia de otros factores de riesgo vascular [23]. Asimismo, se ha descrito que el SdMet predice el infarto cerebral, incluso cuando se usan las distintas definiciones del síndrome para su diagnóstico [24]. En un estudio reciente realizado con población americana, el SdMet se relacionó con mayor riesgo de infarto cerebral y de eventos vasculares (infarto de miocardio o muerte vascular), y estos riesgos fueron más importantes en mujeres [25].

La presencia del síndrome también se ha vinculado a la mayor predisposición de sufrir infartos cerebrales lacunares o infartos silentes. En un estudio con una amplia muestra de personas sanas de entre 20 y 86 años (sin antecedentes de infarto cerebral o de accidente isquémico transitorio), la presencia de infartos silentes era más elevada si se cumplían criterios de SdMet, mostrando mayor prevalencia de estas lesiones cuanto mayor era el número de componentes del síndrome. Los infartos silentes se identificaban mediante imágenes de resonancia magnética estructural y se definían como una lesión focal de más de 3 mm de diámetro (en secuencias T₂ y FLAIR) [26]. Estos hallazgos se han corroborado estudiando una muestra de sujetos de entre 44 y 87 años de edad, en la que los autores describieron la asociación del SdMet con lesiones cerebrales silentes, hiperintensidades periventriculares y lesiones de sustancia blanca subcorticales. Aunque esta asociación se veía influida por el efecto de la edad, el sexo masculino y el tabaquismo, un análisis logístico multivariable reveló que el síndrome era un factor de riesgo independiente para los tres tipos de lesiones cerebrales [27]. Para profundizar en la relación entre el infarto cerebral y el SdMet, se estudió una muestra de pacientes con infarto cerebral mediante angiografía por imágenes de resonancia magnética [27]. Se compararon aquellos pacientes con arterioesclerosis intracraneal con aquéllos con arterioesclerosis extracraneal o sin arterioesclerosis. La presencia de SdMet era más elevada en los pacientes con arterioesclerosis intracraneal que en los otros dos grupos. En este grupo fue más frecuente la detección de lesiones en sustancia blanca y gris profunda, y éstas eran más prevalentes en los pacientes con SdMet respecto a los sujetos sin el síndrome.

SÍNDROME METABÓLICO Y PATOLOGÍA PSIQUIÁTRICA

Durante los últimos años hay un creciente interés en la asociación entre la patología psiquiátrica y el desarrollo de síndrome metabólico. Diversos estudios han evidenciado mayor prevalencia de SdMet en enfermos psiquiátricos, específicamente con trastorno bipolar [28-34] y esquizofrenia [32,34], aunque también se ha relacionado el síndrome con trastornos depresivos [35,36]. Las cifras de prevalencia oscilan, en efecto, según la población estudiada, y se encuentran entre el 45-50% en población americana y el 20-30% en población europea, y en algunos estudios son más cercanas a las de la población normal. El aumento del SdMet en estos pacientes se relaciona con mayores cifras de mortalidad, vinculadas a mayor riesgo de desarrollo de patología cardiovascular. Los indicadores de riesgo cardiovascular son mayores que en adultos controles [37-39]. Algunos autores proponen que los problemas metabólicos en los pacientes psiquiátricos aparecen en estadios previos al inicio de la medicación, y se relacionan con factores tanto heredados como ambientales [40,41]. Algunos autores no encuentran interacciones significativas entre los fármacos antipsicóticos y el SdMet en pacientes con demencia [42]. Por otro lado, una amplia evidencia científica relaciona el uso de psicofármacos [43], concretamente los antipsicóticos de segunda generación [44], con el incremento de peso y el desarrollo de la sintomatología propia del síndrome metabólico en pacientes psiquiátricos [45-48] y durante el envejecimiento. Estas evidencias son de especial interés para la prevención de la mortalidad y la mejora de la calidad de vida en estos pacientes, así como para identificar aspectos comunes de estas patologías que ayuden a

Tabla II. Alteraciones estructurales en el síndrome metabólico.

Estudio	Muestra (n)	Criterios	Técnicas de imagen	Resultado
Kwon et al [25]	1.588	NCEP-ATP-III (modificados)	Recuento de ILS (lesión focal ≥ 3 mm de diámetro en RM T ₂ /FLAIR)	Asociación entre el SdMet e ILS
Bokura et al [26]	1.151	NCEP-ATP-III (modificados)	Recuento de ILS (lesión focal ≥ 3 mm o más de diámetro en RM T ₂ /T ₁), HPV (escala de 0 a 4), ASBS (escala de Fazekas)	Asociación entre el SdMet y todos los tipos de lesiones
Park et al [99]	1.030	NCEP-ATP-III (modificados)	Medida de leucoaraiosis (lesión focal ≥ 3 mm de diámetro en RM T ₂ /FLAIR/T ₁), escala de valoración de <i>Atherosclerosis Risk in Communities Study</i>	Mayor prevalencia de leucoaraiosis en el grupo con SdMet

ASBS: alteración de la sustancia blanca subcortical; FLAIR: *fluid-attenuated inversion recovery*; HPV: hiperintensidades periventriculares; ILS: infartos lacunares silenciosos; NCEP-ATP-III: *National Cholesterol Education Program (NCEP)-Adult Treatment Panel III (ATP-III)*; RM: resonancia magnética; SdMet: síndrome metabólico.

descifrar su etiología. El estudio de la influencia del SdMet en la alteración cognitiva en población no psiquiátrica puede aportar en el futuro información sobre cambios cognitivos durante el envejecimiento de enfermos psiquiátricos diagnosticados de SdMet.

FACTORES DE RIESGO VASCULAR Y ALTERACIONES COGNITIVAS

En la actualidad, hay indicios de que los pacientes con SdMet muestran un perfil cognitivo específico, aunque hasta el momento éste no se ha evidenciado claramente. Existen trabajos que describen la implicación cognitiva y neuroestructural de los diferentes factores que componen el síndrome cuando éstos aparecen de manera aislada. A continuación se resumen algunos de los hallazgos en relación con la influencia de cada uno de estos factores: hipertensión, obesidad, dislipemia y resistencia a la insulina o diabetes.

Hipertensión

Estudiando la influencia de la hipertensión arterial sobre las funciones cognitivas, algunos trabajos muestran la relación de este factor de riesgo vascular con el deterioro cognitivo general [49] y el deterioro cognitivo leve, especialmente de subtipo no amnésico [50]. Concretamente, al comparar sujetos entre 65 y 80 años diagnosticados de hipertensión arterial con sujetos de las mismas edades normotensos, se observó que los sujetos hipertensos tienden a rendir peor en todas las pruebas neuropsicológicas administradas, mostrando una disminución significativa en la ejecución de tareas de atención, velocidad psicomotora y funciones ejecutivas [50,51]. El déficit cognitivo en tareas ejecutivas también se ha descrito en pacientes hipertensos al estudiar muestras de adultos jóvenes [52]. Recientemente, se ha relacionado el efecto conjunto de la obesidad y la hipertensión arterial con una disminución de la velocidad psicomotora y una alteración de las funciones ejecutivas [53]. Estas alteraciones cognitivas probablemente se relacionen con alteraciones estructurales, como los infartos lacunares [54], los cambios en las sustancias blanca [55] y gris [56,57], y con un aumento de los ventrículos laterales [58] observados en pacientes hipertensos.

Obesidad

La obesidad se ha relacionado con un bajo rendimiento cognitivo global y en funciones ejecutivas [59,60]. Un estudio mostró que los hombres obesos, y no así las mujeres, obtenían resultados inferiores en puntuaciones cognitivas globales, en el test de

reproducción visual y en pruebas de dígitos inversos comparándolos con las mujeres [61]. Algunos estudios han descrito una relación entre la EA y la obesidad en la vejez [62], mientras que otros trabajos han encontrado que el riesgo de EA en la vejez estaba asociado a la obesidad durante la edad adulta [63]. Un reciente metaanálisis sugiere que la obesidad es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de demencia, y que el índice de masa corporal sigue un patrón de U invertida en relación con el riesgo de demencia [64].

La obesidad se ha vinculado con la reducción del volumen total del cerebro [65,66], especialmente con una disminución en áreas del lóbulo frontal [67] y del hipocampo, así como con un incremento de hiperintensidades de la sustancia blanca [68]. El análisis de imágenes de espectrometría por resonancia magnética muestra resultados congruentes con los anteriores, y describe una correlación entre el índice de masa corporal y bajos niveles de N-acetil aspartato y colina mayormente en las sustancias gris y blanca del lóbulo frontal [69].

Dislipemia

La dislipemia como factor de riesgo vascular independiente ha sido objeto de estudio limitado y ha mostrado resultados contradictorios. Se ha descrito la influencia del nivel de triglicéridos en la presencia de alteraciones cognitivas, lo que muestra afectación en el tiempo de reacción, el control mental y la fluidez verbal [70]. Se han descrito un nivel alto de colesterol total en la edad adulta [71] y un decremento de estos niveles en una etapa más tardía [72] como factores de riesgo para el desarrollo de alteración cognitiva leve en la vejez. Además, bajos niveles de colesterol HDL se han asociado a un mayor riesgo de infarto cerebral y de arterioesclerosis carotídea [73].

En una muestra de personas de 70 años de edad, sólo los niveles bajos en colesterol HDL y la hipertensión fueron factores significativos para explicar el rendimiento cognitivo en el grupo de sujetos con peor rendimiento y con alteraciones subcorticales [74]. Del mismo modo, en un estudio de seguimiento de 18 años, se describió que los sujetos no fumadores que tenían niveles altos de colesterol total en los últimos años tenían un riesgo inferior de demencia entre los 79 y 89 años de edad [75].

Por el contrario, algunos trabajos de seguimiento encuentran que ni el nivel de colesterol total ni el nivel de colesterol HDL durante la vejez se relacionan con una evolución posterior a EA [76]. Otros estudios no establecen relación entre el perfil lipídico y las funciones cognitivas cuando se evaluaba el lenguaje, la memoria y las funciones visuoespaciales [77].

La divergencia entre estos trabajos se explica por las dife-

rencias en las funciones cognitivas valoradas y por la diversidad de criterios utilizados en la selección de las muestras.

Resistencia a la insulina o diabetes tipo II

En relación con las alteraciones cognitivas mostradas en los pacientes diabéticos, se ha descrito que rinden peor en distintos dominios cognitivos [78]. Las alteraciones en la velocidad de procesamiento de la información se han observado en mujeres diabéticas posmenopáusicas [79] y en jóvenes con diabetes tipo II [80]. Se ha hallado correlación entre niveles altos de hemoglobina glucosilada con declive moderado de la velocidad psicomotora en diabéticos tipo I [81]. Además del déficit en la velocidad de procesamiento, se han encontrado alteraciones en funciones ejecutivas [82], memoria de trabajo [83] y memoria declarativa [84] en distintas muestras de adultos diabéticos, así como déficit de atención y de fluidez verbal en una muestra de mujeres diabéticas [84]. La resistencia a la insulina también se ha relacionado con un peor rendimiento en pruebas frontales en estudios con sujetos sanos [85].

En un estudio longitudinal se relacionó el hecho de sufrir diabetes o prediabetes en la línea base (media de 5,8 años antes) con un mayor tamaño ventricular en la actualidad (sujetos de $62 \pm 4,5$ años de edad). Además, el diagnóstico actual de SdMet se asociaba de forma positiva con la presión sanguínea sistólica y el tamaño de los ventrículos cerebrales. Se propone la hipótesis de que una alteración microvascular causada por la diabetes y/u otros factores de riesgo vascular podría ser la causa del padecimiento de microinfartos cerebrales que ocasionarían la pérdida de volumen cerebral y, con el tiempo, un deterioro cognitivo [86].

Los pacientes con diabetes tipo II tienen más alteraciones en la sustancia blanca profunda que los controles [87,88], así como más atrofia cortical y subcortical [89]. Estas alteraciones estructurales se han relacionado con un peor rendimiento en atención y funciones ejecutivas [89], velocidad de procesamiento de la información [87,89] y memoria [87,90]. Algunos estudios también han relacionado la diabetes con cambios en la sustancia gris, especialmente en estructuras vinculadas a la memoria, el lenguaje [91-93] y las funciones frontales [94]. Recientemente, en una comparación de pacientes con diabetes tipo I y tipo II con controles sanos [95], los dos grupos de pacientes tenían perfiles cognitivos similares, pero los pacientes con diabetes tipo II mostraban mayor número de lesiones en la sustancia blanca y atrofia cortical. Según los autores, estas alteraciones podrían estar asociadas con otros factores de riesgo vascular relacionados con el diagnóstico de diabetes tipo II.

CONCLUSIONES

Los factores de riesgo vascular que componen el SdMet influyen de manera independiente en las alteraciones estructurales y

funcionales del sistema nervioso central, especialmente durante el envejecimiento. Durante los últimos años aparecen evidencias del efecto sindrómico de este conjunto de factores de riesgo vascular sobre el rendimiento cognitivo y la integridad estructural del sistema nervioso central. Los estudios del síndrome muestran un perfil de mayor deterioro cognitivo general, asociación con mayor riesgo de demencia y manifestaciones neuropsicológicas concretas, relacionadas con la alteración de la sustancia blanca.

Hasta el momento existen pocos estudios que realicen una investigación específica del perfil de deterioro cognitivo en los pacientes con SdMet. El empleo de protocolos de exploración neuropsicológica estandarizados, en muestras de pacientes amplias, permitiría relacionar las características cognitivas debidas al SdMet con el efecto de otras patologías, como pueden ser las demencias o los trastornos psiquiátricos.

De la misma forma, sería de gran interés el estudio de estos pacientes mediante imágenes por resonancia magnética. El análisis de las diferencias estructurales mediante las técnicas volumétricas y/o técnicas de análisis de imágenes por tensor de difusión –*diffusion tensor imaging* (DTI)–, así como el estudio del procesamiento de la información mediante resonancia magnética funcional, permitirán en un futuro establecer los circuitos cerebrales que se ven afectados por el efecto de los factores de riesgo vascular. Concretamente, las nuevas técnicas de análisis de DTI permiten detectar alteraciones de la sustancia blanca sutiles en el envejecimiento normal y en la patología cerebrovascular antes de que éstas se puedan detectar mediante secuencias estándares de resonancia magnética [96,97]. Recientemente, se ha descrito el efecto de factores de riesgo vascular aislados, como la hipertensión sobre la sustancia blanca cerebral, empleando técnicas de DTI [98]. El empleo de estas técnicas para el estudio de pacientes con SdMet permitiría detectar estados muy precoces de la afectación vascular, así como establecer su relación con el rendimiento cognitivo de estos sujetos.

La problemática más relevante subyacente a la investigación del SdMet es controlar el efecto de las patologías asociadas a éste en el diseño de las investigaciones. La prevalencia de este síndrome es elevada, así como su comorbilidad con otras patologías. Este hecho debería comportar en un futuro un esfuerzo añadido en la descripción exhaustiva de los criterios de inclusión y exclusión de las muestras de estudio.

Trabajar en estas líneas de investigación facilitaría posteriormente el desarrollo de programas de prevención en los ámbitos farmacológico, neuropsicológico y de educación sanitaria. Conocer los daños causados por el síndrome en el sistema nervioso central y su evolución permitiría intervenir en la prevención de sus efectos, potenciando así el envejecimiento saludable en las sociedades actuales, donde existe un progresivo incremento de esta fracción de la población.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356-9.
2. Alegría E, Cordero A, Laclaustra M, Grima A, León M, Casanovas JA, et al. Prevalence of metabolic syndrome in the Spanish working population: MESYAS registry. *Rev Esp Cardiol* 2005; 58: 797-806.
3. Martínez-Larrad MT, Fernández-Pérez C, González-Sánchez JL, López A, Fernández-Álvarez J, Riviriego J, et al. Prevalence of the metabolic syndrome (ATP-III criteria). Population-based study of rural and urban areas in the Spanish province of Segovia. *Med Clin (Barc)* 2005; 125: 481-6.
4. Alberti G. Introduction to the metabolic syndrome. *Eur Heart J Suppl* 2005; 7 (Suppl D): S3-5.
5. Reaven GM. The insulin resistance syndrome: definition and dietary approaches to treatment. *Annu Rev Nutr* 2005; 25: 391-406.
6. Lemieux I, Pascot A, Couillard C, Lamarche B, Tchernof A, Almeras

- N, et al. Hypertriglyceridemic waist: a marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small, dense LDL) in men? *Circulation* 2000; 102: 179-84.
7. Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1514-20.
8. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112: 2735-52.
9. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C, American Heart Association, et al. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004; 109: 433-8.
10. Kalmijn S, Foley D, White L, Burchfiel CM, Curb JD, Petrovitch H, et al. Metabolic cardiovascular syndrome and risk of dementia in Japanese-American elderly men. The Honolulu-Asia aging study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2255-60.
11. Yaffe K, Kanaya A, Lindquist K, Simonsick EM, Harris T, Shorr RI, et al. The metabolic syndrome, inflammation, and risk of cognitive decline. *JAMA* 2004; 292: 2237-42.
12. Ho RC, Niti M, Yap KB, Kua EH, Ng TP. Metabolic syndrome and cognitive decline in Chinese older adults: results from the Singapore longitudinal ageing studies. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008; 16: 519-22.
13. Yaffe K, Haan M, Blackwell T, Cherkasova E, Whitmer RA, West N. Metabolic syndrome and cognitive decline in elderly Latinos: findings from the Sacramento Area Latino Study of Aging study. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55: 758-62.
14. Komulainen P, Lakka TA, Kivipelto M, Hassinen M, Helkala EL, Haapala I, et al. Metabolic syndrome and cognitive function: a population-based follow-up study in elderly women. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 23: 29-34.
15. Dik MG, Jonker C, Comijs HC, Deeg DJ, Kok A, Yaffe K, et al. Contribution of metabolic syndrome components to cognition in older individuals. *Diabetes Care* 2007; 30: 2655-60.
16. Roriz-Cruz M, Rosset I, Wada T, Sakagami T, Ishine M, De Sá Roriz-Filho J, et al. Cognitive impairment and frontal-subcortical geriatric syndrome are associated with metabolic syndrome in a stroke-free population. *Neurobiol Aging* 2007; 28: 1723-36.
17. Roriz-Cruz M, Rosset I, Wada T, Sakagami T, Ishine M, Roriz-Filho JS, et al. Stroke-independent association between metabolic syndrome and functional dependence, depression, and low quality of life in elderly community-dwelling Brazilian people. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55: 374-82.
18. Razay G, Vreugdenhil A, Wilcock G. The metabolic syndrome and Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2007; 64: 93-6.
19. Vanhanen M, Koivisto K, Moilanen L, Helkala EL, Hanninen T, Soininen H, et al. Association of metabolic syndrome with Alzheimer disease: a population-based study. *Neurology* 2006; 67: 843-7.
20. Vilalta-Franch J, López-Pousa S, Garre-Olmo J, Turón-Estrada A, Pericot-Nierga I. Síndrome metabólico en la enfermedad de Alzheimer: influencias clínicas y evolutivas. *Rev Neurol* 2008; 46: 13-7.
21. Van den Berg E, Biessels GJ, De Craen AJ, Gussekloo J, Westendorp RG. The metabolic syndrome is associated with decelerated cognitive decline in the oldest old. *Neurology* 2007; 69: 979-85.
22. Vilalta-Franch J, López-Pousa S, Garre-Olmo J, Turón-Estrada A, Pericot-Nierga I. Mortalidad en pacientes con enfermedad de Alzheimer tratados con neurolepticos atípicos. *Rev Neurol* 2008; 46: 129-34.
23. Kurl S, Laukkanen JA, Niskanen L, Laaksonen D, Sivenius J, Nyyssönen K, et al. Metabolic syndrome and the risk of stroke in middle-aged men. *Stroke* 2006; 37: 806-11.
24. Boden-Albala B, Sacco RL, Lee HS, Grahame-Clarke C, Rundek T, Elkind MV, et al. Metabolic syndrome and ischemic stroke risk: Northern Manhattan Study. *Stroke* 2008; 39: 30-5.
25. Kwon HM, Kim BJ, Lee SH, Choi SH, Oh BH, Yoon BW. Metabolic syndrome as an independent risk factor of silent brain infarction in healthy people. *Stroke* 2006; 37: 466-70.
26. Bokura H, Yamaguchi S, Iijima K, Nagai A, Oguero H. Metabolic syndrome is associated with silent ischemic brain lesions. *Stroke* 2008; 39: 1607-9.
27. Park JH, Kwon HM. Association between metabolic syndrome and previous ischemic lesions in patients with intracranial atherosclerotic stroke. *Clin Neurol Neurosurg* 2008; 110: 215-21.
28. Fagioli A, Frank E, Scott JA, Turkin S, Kupfer DJ. Metabolic syndrome in bipolar disorder: findings from the Bipolar Disorder Center for Pennsylvanians. *Bipolar Disord* 2005; 7: 424-30.
29. Bauer M, Lecrubier Y, Suppes T. Awareness of metabolic concerns in patients with bipolar disorder: a survey of European psychiatrists. *Eur Psychiatry* 2008; 23: 169-77.
30. Fiedorowicz JG, Palagummi NM, Forman-Hoffman VL, Miller D, Haynes WG. Elevated prevalence of obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular risk factors in bipolar disorder. *Ann Clin Psychiatry* 2008; 20: 131-7.
31. García-Portilla MP, Saiz PA, Benabarre A, Sierra P, Pérez J, Rodríguez A, et al. The prevalence of metabolic syndrome in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2008; 106: 197-201.
32. McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC, Nasrallah HA, Davis SM, Sullivan L, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr Res* 2005; 80: 19-32.
33. Saari KM, Lindeman SM, Viilo KM, Isohanni MK, Jarvelin MR, Lauren LH, et al. A 4-fold risk of metabolic syndrome in patients with schizophrenia: the Northern Finland 1966 Birth Cohort study. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 559-63.
34. De Hert MA, Van Winkel R, Van Eyck D, Hanssens L, Wampers M, Scheen A, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia treated with antipsychotic medication. *Schizophr Res* 2006; 83: 87-93.
35. Heiskanen TH, Niskanen LK, Hintikka JJ, Koivumaa-Honkanen HT, Honkalampi KM, Haatainen KM, et al. Metabolic syndrome and depression: a cross-sectional analysis. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1422-7.
36. Koponen H, Jokelainen J, Keinanen-Kiukkaanniemi S, Kumpusalo E, Vanhala M. Metabolic syndrome predisposes to depressive symptoms: a population-based 7-year follow-up study. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 178-82.
37. Goff DC, Sullivan LM, McEvoy JP, Meyer JM, Nasrallah HA, Daumit GL, et al. A comparison of ten-year cardiac risk estimates in schizophrenia patients from the CATIE study and matched controls. *Schizophr Res* 2005; 80: 45-53.
38. Bobes J, Arango C, Aranda P, Carmenta R, García-García M, Rojas J, et al. Cardiovascular and metabolic risk in outpatients with schizophrenia treated with antipsychotics: results of the CLAMORS Study. *Schizophr Res* 2007; 90: 162-73.
39. García-Portilla MP, Saiz PA, Bascarán MT, Martínez AS, Benabarre A, Sierra P, et al. Cardiovascular risk in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2009; 115: 302-8.
40. Meyer JM, Nasrallah HA, McEvoy JP, Goff DC, Davis SM, Chakos M, et al. The Clinical Antipsychotic Trials Of Intervention Effectiveness (CATIE) Schizophrenia Trial: clinical comparison of subgroups with and without the metabolic syndrome. *Schizophr Res* 2005; 80: 9-18.
41. Taylor V, MacQueen G. Associations between bipolar disorder and metabolic syndrome: a review. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1034-41.
42. Rodríguez-Kú RJ. Síndrome metabólico y enfermedad vascular cerebral: evidencias en su tratamiento. *Rev Neurol* 2009; 48: 255-60.
43. Zimmermann U, Kraus T, Himmerich H, Schuld A, Pollmacher T. Epidemiology, implications and mechanisms underlying drug-induced weight gain in psychiatric patients. *J Psychiatr Res* 2003; 37: 193-220.
44. Newcomer JW. Metabolic considerations in the use of antipsychotic medications: a review of recent evidence. *J Clin Psychiatry* 2007; 68 (Suppl 1): 20-7.
45. Yumru M, Savas HA, Kurt E, Kaya MC, Selek S, Savas E, et al. Atypical antipsychotics related metabolic syndrome in bipolar patients. *J Affect Disord* 2007; 98: 247-52.
46. De Hert M, Schreurs V, Smeets K, Van Eyck D, Hanssens L, Sinko S, et al. Typical and atypical antipsychotics differentially affect long-term incidence rates of the metabolic syndrome in first-episode patients with schizophrenia: a retrospective chart review. *Schizophr Res* 2008; 101: 295-303.
47. Meyer JM, Davis VG, Goff DC, McEvoy JP, Nasrallah HA, Davis SM, et al. Change in metabolic syndrome parameters with antipsychotic treatment in the CATIE Schizophrenia Trial: prospective data from phase 1. *Schizophr Res* 2008; 101: 273-86.
48. Mackin P, Bishop D, Watkinson H, Gallagher P, Ferrier IN. Metabolic disease and cardiovascular risk in people treated with antipsychotics in the community. *Br J Psychiatry* 2007; 191: 23-9.
49. Obisesan TO, Obisesan OA, Martins S, Alamgir L, Bond V, Maxwell C, et al. High blood pressure, hypertension, and high pulse pressure are associated with poorer cognitive function in persons aged 60 and older: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 501-9.
50. Reitz C, Tang MX, Manly J, Mayeux R, Luchsinger JA. Hypertension and the risk of mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2007; 64: 1734-40.
51. Vicario A, Martínez CD, Baretto D, Díaz-Casale A, Nicolosi L. Hypertension and cognitive decline: impact on executive function. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2005; 7: 598-604.
52. Gupta R, Solanki RK, Pathak V. Blood pressure is associated with cog-

- nitive impairment in young hypertensives. *World J Biol Psychiatry* 2008; 9: 43-50.
53. Waldstein SR, Katzel LI. Interactive relations of central versus total obesity and blood pressure to cognitive function. *Int J Obes (Lond)* 2006; 30: 201-7.
 54. Suárez P, Castillo J, Pardellas H, Vadillo J, Lema M, Noya M. Comparación entre infartos lacunares hipertensivos y no hipertensivos. *Rev Neurol* 1998; 26: 807-10.
 55. Sierra C, De La Sierra A, Salameo M, Sobrino J, Gómez-Angelats E, Coca A. Silent cerebral white matter lesions and cognitive function in middle-aged essential hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2004; 17: 529-34.
 56. Den Heijer T, Launer LJ, Prins ND, Van Dijk EJ, Vermeer SE, Hofman A, et al. Association between blood pressure, white matter lesions, and atrophy of the medial temporal lobe. *Neurology* 2005; 64: 263-7.
 57. Gianaros PJ, Greer PJ, Ryan CM, Jennings JR. Higher blood pressure predicts lower regional grey matter volume: consequences on short-term information processing. *Neuroimage* 2006; 31: 754-65.
 58. Salerno JA, Murphy DG, Horwitz B, DeCarli C, Haxby JV, Rapoport SI, et al. Brain atrophy in hypertension. A volumetric magnetic resonance imaging study. *Hypertension* 1992; 20: 340-8.
 59. Jeong SK, Nam HS, Son MH, Son EJ, Cho KH. Interactive effect of obesity indexes on cognition. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005; 19: 91-6.
 60. Gunstad J, Paul RH, Cohen RA, Tate DF, Spitznagel MB, Gordon E. Elevated body mass index is associated with executive dysfunction in otherwise healthy adults. *Compr Psychiatry* 2007; 48: 57-61.
 61. Boeka AG, Lokken KL. Neuropsychological performance of a clinical sample of extremely obese individuals. *Arch Clin Neuropsychol* 2008; 23: 467-74.
 62. Razay G, Vreugdenhil A, Wilcock G. Obesity, abdominal obesity and Alzheimer disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006; 22: 173-6.
 63. Kivipelto M, Ngandu T, Fratiglioni L, Viitanen M, Kareholt I, Winblad B, et al. Obesity and vascular risk factors at midlife and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2005; 62: 1556-60.
 64. Beydoun MA, Beydoun HA, Wang Y. Obesity and central obesity as risk factors for incident dementia and its subtypes: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2008; 9: 204-18.
 65. Taki Y, Goto R, Evans A, Zijdenbos A, Neelin P, Lerch J, et al. Voxel-based morphometry of human brain with age and cerebrovascular risk factors. *Neurobiol Aging* 2004; 25: 455-63.
 66. Ward MA, Carlsson CM, Trivedi MA, Sager MA, Johnson SC. The effect of body mass index on global brain volume in middle-aged adults: a cross sectional study. *BMC Neurol* 2005; 5: 23.
 67. Pannacciulli N, Del Parigi A, Chen K, Le DS, Reiman EM, Tataranni PA. Brain abnormalities in human obesity: a voxel-based morphometric study. *Neuroimage* 2006; 31: 1419-25.
 68. Jagust W, Harvey D, Mungas D, Haan M. Central obesity and the aging brain. *Arch Neurol* 2005; 62: 1545-8.
 69. Gazdzinski S, Kornak J, Weiner MW, Meyerhoff DJ. Body mass index and magnetic resonance markers of brain integrity in adults. *Ann Neurol* 2008; 63: 652-7.
 70. Helkala EL, Niskanen L, Viinamaki H, Partanen J, Uusitupa M. Short-term and long-term memory in elderly patients with NIDDM. *Diabetes Care* 1995; 18: 681-5.
 71. Kivipelto M, Helkala EL, Hanninen T, Laakso MP, Hallikainen M, Alhainen K, et al. Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment: a population-based study. *Neurology* 2001; 56: 1683-9.
 72. Solomon A, Kareholt I, Ngandu T, Winblad B, Nissinen A, Tuomilehto J, et al. Serum cholesterol changes after midlife and late-life cognition: twenty-one-year follow-up study. *Neurology* 2007; 68: 751-6.
 73. Amarenco P, Labreuche J, Touboul PJ. High-density lipoprotein-cholesterol and risk of stroke and carotid atherosclerosis: a systematic review. *Atherosclerosis* 2008; 196: 489-96.
 74. Geroldi C, Frisoni GB, Paolisso G, Bandinelli S, Lamponi M, Abbatecola AM, et al. Insulin resistance in cognitive impairment: the INCHI-ANTI study. *Arch Neurol* 2005; 62: 1067-72.
 75. Mielke MM, Zandi PP, Sjogren M, Gustafson D, Ostling S, Steen B, et al. High total cholesterol levels in late life associated with a reduced risk of dementia. *Neurology* 2005; 64: 1689-95.
 76. Li G, Shofar JB, Kukull WA, Peskind ER, Tsuang DW, Breitner JC, et al. Serum cholesterol and risk of Alzheimer disease: a community-based cohort study. *Neurology* 2005; 65: 1045-50.
 77. Reitz C, Luchsinger J, Tang MX, Manly J, Mayeux R. Impact of plasma lipids and time on memory performance in healthy elderly without dementia. *Neurology* 2005; 64: 1378-83.
 78. Brands AM, Kessels RP, Hoogma RP, Henselmans JM, van der Beek Boter JW, Kappelle LJ, et al. Cognitive performance, psychological well-being, and brain magnetic resonance imaging in older patients with type 1 diabetes. *Diabetes* 2006; 55: 1800-6.
 79. Yaffe K, Blackwell T, Kanaya AM, Davidowitz N, Barrett-Connor E, Krueger K. Diabetes, impaired fasting glucose, and development of cognitive impairment in older women. *Neurology* 2004; 63: 658-63.
 80. Ryan CM, Geckle MO. Circumscribed cognitive dysfunction in middle-aged adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 1486-93.
 81. Jacobson AM, Musen G, Ryan CM, Silvers N, Cleary P, Waberski B, et al. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *N Engl J Med* 2007; 356: 1842-52.
 82. Van den Berg E, De Craen AJ, Biessels GJ, Gussekloo J, Westendorp RG. The impact of diabetes mellitus on cognitive decline in the oldest of the old: a prospective population-based study. *Diabetologia* 2006; 49: 2015-23.
 83. Sommerfield AJ, Deary IJ, Frier BM. Acute hyperglycemia alters mood state and impairs cognitive performance in people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 2335-40.
 84. Bruehl H, Rueger M, Dziobek I, Sweat V, Tirs A, Javier E, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation and memory impairments in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2439-45.
 85. Abbatecola AM, Paolisso G, Lamponi M, Bandinelli S, Lauretani F, Launer L, et al. Insulin resistance and executive dysfunction in older persons. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 1713-8.
 86. Knopman DS, Mosley TH, Catellier DJ, Sharrett AR, Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Cardiovascular risk factors and cerebral atrophy in a middle-aged cohort. *Neurology* 2005; 65: 876-81.
 87. Manschot SM, Brands AM, Van der Grond J, Kessels RP, Algra A, Kappelle LJ, et al. Brain magnetic resonance imaging correlates of impaired cognition in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2006; 55: 1106-13.
 88. Jongen C, Van der Grond J, Kappelle LJ, Biessels GJ, Viergever MA, Plum JP, et al. Automated measurement of brain and white matter lesion volume in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2007; 50: 1509-16.
 89. Van Harten B, Oosterman J, Muslimovic D, Van Loon BJ, Scheltens P, Weinstein HC. Cognitive impairment and MRI correlates in the elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Age Ageing* 2007; 36: 164-70.
 90. Akisaki T, Sakurai T, Takata T, Umegaki H, Araki A, Mizuno S, et al. Cognitive dysfunction associates with white matter hyperintensities and subcortical atrophy on magnetic resonance imaging of the elderly diabetes mellitus Japanese elderly diabetes intervention trial (J-EDIT). *Diabetes Metab Res Rev* 2006; 22: 376-84.
 91. Den Heijer T, Vermeer SE, Van Dijk EJ, Prins ND, Koudstaal PJ, Hofman A, et al. Type 2 diabetes and atrophy of medial temporal lobe structures on brain MRI. *Diabetologia* 2003; 46: 1604-10.
 92. Musen G, Lyoo IK, Sparks CR, Weinger K, Hwang J, Ryan CM, et al. Effects of type 1 diabetes on gray matter density as measured by voxel-based morphometry. *Diabetes* 2006; 55: 326-33.
 93. Gold SM, Dziobek I, Sweat V, Tirs A, Rogers K, Bruehl H, et al. Hippocampal damage and memory impairments as possible early brain complications of type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007; 50: 711-9.
 94. Kumar A, Haroon E, Darwin C, Pham D, Ajilore O, Rodríguez G, et al. Gray matter prefrontal changes in type 2 diabetes detected using MRI. *J Magn Reson Imaging* 2008; 27: 14-9.
 95. Brands AM, Biessels GJ, Kappelle LJ, De Haan EH, De Valk HW, Algra A, et al. Cognitive functioning and brain MRI in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus: a comparative study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 23: 343-50.
 96. Chabriat H, Pappata S, Poupon C, Clark CA, Vahedi K, Poupon F, et al. Clinical severity in CADASIL related to ultrastructural damage in white matter: in vivo study with diffusion tensor MRI. *Stroke* 1999; 30: 2637-43.
 97. O'Sullivan M, Jones DK, Summers PE, Morris RG, Williams SC, Markus HS. Evidence for cortical 'disconnection' as a mechanism of age-related cognitive decline. *Neurology* 2001; 57: 632-8.
 98. Nitkunan A, Barrick TR, Charlton RA, Clark CA, Markus HS. Multimodal MRI in cerebral small vessel disease: its relationship with cognition and sensitivity to change over time. *Stroke* 2008; 39: 1999-2005.
 99. Park K, Yasuda N, Toyonaga S, Yamada SM, Nakabayashi H, Nakasato M, et al. Significant association between leukoaraiosis and metabolic syndrome in healthy subjects. *Neurology* 2007; 69: 974-8.

**METABOLIC SYNDROME AND AGEING: COGNITIVE IMPAIRMENT
AND STRUCTURAL ALTERATIONS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM**

Summary. Introduction. *The metabolic syndrome is a cluster of vascular risk factors, including: hypertension, insulin resistance, low levels of high density lipoproteins, high levels of triglycerides and obesity. Nowadays the prevalence of the syndrome in the developmental societies increases and it is related to aging.* Aim. *To review the relation of metabolic syndrome to the cognitive impairment and cerebrovascular alterations during the aging.* Development. *The syndrome involves higher risk of vascular pathologies and recently has been related to the pathological aging, including cognitive impairment and structural damage in the central nervous system. Specifically the studies about metabolic syndrome have described a profile of higher general cognitive impairment and higher risk of dementia, as well as concrete neuropsychological deficits probably related to white matter alterations. The independent effects of vascular risk factors in cognition have been studied before as well as their influences in structural integrity of the brain.* Conclusion. *Nowadays further research is necessary to know if the metabolic syndrome effects on cognition and brain are greater than the sum of the effect of his components. In the future the knowledge about the cognitive and structural damage due to the syndrome could be useful to design prevention programs and promote the healthy aging.* [REV NEUROL 2009; 49: 417-24]

Key words. Aging. Cerebrovascular disease. Cognition. Dementia. Metabolic syndrome. Risk factors.